

Irreversible evolutionary loss of chitin-degrading ability in the chitinase-like protein Ym1 under positive selection in rodents

(和訳:げっ歯類のキチナーゼ様タンパク質 Ym1 は正の選択下でキチン分解活性を不可逆的に喪失した)

研究概要:マウスで発現する Ym1 は、酸性キチナーゼ(Chia)に類似していながら活性を持たないキチナーゼ様タンパク質です。Ym1 は、Chia と同様に、喘息および寄生虫感染症のマウスの肺で過剰発現しますが、このような病態に対してどのような役割を果たすかはまだ解明されていません。大川博士たちの研究では、Ym1 の酵素活性が失われた原因を、生化学、分子生物学、そして進化学的手法で明らかにしました。

これまで、Ym1 などのキチナーゼ様タンパク質は、触媒モチーフへの変異によって不活性化していると考えられてきました。しかし実際には、触媒モチーフへの変異に加え、基質認識と結合に関与する領域に多数のアミノ酸置換が生じたことが Ym1 の不活性化原因だと、今回の研究により示されました。さらに、進化的解析により、Ym1 が Chia よりも積極的にアミノ酸置換を蓄積するように進化していることも明らかになりました。これらの結果から、本研究では、「Ym1 が進化の過程で、キチン認識、結合、および分解活性に関与する領域に多数のアミノ酸置換が生じ、不可逆的に不活性化した」と結論づけました。

ほ乳類は、Ym1 の他に、YKL-40、YKL-39 など、喘息やアルツハイマー病、さらにはがんなどのさまざまな疾患で過剰発現するキチナーゼ様遺伝子を複数有しています。本研究は、これらのキチナーゼ様タンパク質の病態生理学的機能と医療利用に向けた新しい展開につながります。